

靶向 PCSK9 基因,真能一劳永逸降血脂?

专家称仍需临床试验验证

杨思晨

近日,国际顶级医学期刊《自然·医学》(Nature Medicine)发表了一项新的研究,科研人员设计了一种靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(又称“PCSK9”)基因的“表观遗传编辑器”(以下简称“PCSK9-EE”),在转基因小鼠和食蟹猴实验中,PCSK9-EE 可以大幅度、持续性地降低小鼠和食蟹猴体内低密度脂蛋白胆固醇的浓度。

低密度脂蛋白胆固醇指数高是高血脂病的重要病理表现。该成果一经发布便引发广泛关注。描述其效果的“大幅度”“持续性”等关键词让不少网友认为 PCSK9-EE 有望让高血脂患者实现“终生降脂”。

那么,PCSK9-EE 降低低密度脂蛋白胆固醇的原理是什么?对高脂血症者来说,PCSK9-EE 真能实现持久降脂吗?对此,笔者采访了相关专家。

人类健康“头号杀手”

冠心病、心肌梗死、脑卒中等心脑血管疾病已经成为人类健康的“头号杀手”,具有发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高、并发症多“四高一多”的特点。其中,低密度脂蛋白胆固醇水平升高造成的血脂异常与心脑血管疾病的发生密切相关。

“低密度脂蛋白胆固醇俗称‘坏胆固醇’。其在血管壁内沉积后,会形成脂质斑块,引发动脉粥样硬化和血管腔狭窄。动脉粥样硬化是心脑血管疾病的最大诱因之一。”中国医学科学院阜外医院心脏重症主任医师、美国约翰霍普金斯医院访问学者刘红告诉笔者。

国家心血管病中心发布的《中国心血管健康与疾病报告 2023》显示,在血脂异常的各种表现形式中,低密度脂蛋白胆固醇水平升高导致全球死亡和伤残寿命损失从 1990 年的第 14 位危险因素升至 2019 年的第 8 位。在我国,这一趋势更为突出,由第 15 位危险因素升至第 6 位。

多位专家指出,造成低密度脂蛋白胆固醇水平升高的因素很多,不良生活方式、疾病都可能促使低密度脂蛋白胆固醇合成增加或代谢减缓。

上海中医药大学附属曙光医院心血管内科主治医师施雪斐说:“高胆固醇、高脂肪饮食摄入过多,运动量不足,长期大量吸烟、过量饮酒等不良生活方式是导致低密度脂蛋白胆固醇偏高的重要原因之一。这会干扰脂质代谢平衡,造成低密度脂蛋白胆固醇水平上升。此外,家族遗传、药物干扰等都可能造成低密度脂蛋白胆固醇浓度异常。”

刘红补充道:“年龄增长、女性绝经后雌激素下降,以及长期压力过大、睡眠不足等都可能干扰脂质代谢、导致低密度脂蛋白胆固醇水平上升。”这些因素将引发血脂异常,增加心血管疾病的发病风险。

针对 PCSK9 靶点设计

目前,市面上的传统降血脂药物主要是他汀类药物,适用于家族性高胆固醇血症患者、动脉粥样硬化性心血管疾病高风险人群及他汀药物不耐受患者等。“但这些药物存在明显局限。例如,部分患者治疗后低密度脂蛋白胆固醇水平仍未达标,以及可能引发肌肉疼痛、肝酶升高等不良反应。”刘红说。

相较于传统的药物,近年来出现的一种新型药物——PCSK9 抑制剂在降血脂方面展现出明显优势。“PCSK9 作为一种由肝脏合成的蛋白质,这个治疗靶点在胆固醇代谢中起到关键调控作用。PCSK9 抑制剂能通过影响低密度脂蛋白胆固醇的代谢和清除,显著降低心血管疾病的发病风险,已经被证明是非常关键和安全的。”刘红表示,目前我国有很多临床应用的 PCSK9 抑制剂类药物,包括每两周或每月给药一次的依洛尤单抗,单次注射可维持半年的靶向 PCSK9 小干扰核酸药物英克司兰钠注射液(Inclisiran)等。

PCSK9-EE 可通过表观遗传修饰 DNA

甲基化而非直接切割 DNA,沉默肝脏中 PCSK9 基因的表达,从而降低血液中的低密度脂蛋白胆固醇水平。

施雪斐表示,从研究结果可以看出,在转基因小鼠实验中,单次给予 PCSK9-EE 后,几乎能完全抑制小鼠血液循环中的 PCSK9 水平,且这种抑制效果至少可持续 1 年,同时降低血浆胆固醇水平;在食蟹猴实验中,单次输注优化后的 PCSK9-EE 新版本,食蟹猴体内 PCSK9 蛋白水平迅速下降约 90%,低密度脂蛋白胆固醇水平最高降幅可达约 70%,效果能维持至少 3 个月。

“这表明,PCSK9-EE 作用持久、安全性较好且具有可逆性。”施雪斐说,PCSK9-EE 在动物实验中展现出长效性,一次给药后效果能维持较长时间。同时,PCSK9-EE 不改变 DNA 序列,避免了传统基因编辑技术因产生 DNA 双链断裂而导致的染色体异常等潜在基因毒性风险。此外,研究团队还通过设计表观遗传激活剂,使之前沉默的 PCSK9 基因重新激活,恢复血浆 PCSK9 水平,这是传统药物不具备的特性。

“终生降脂”言之过早

尽管 PCSK9-EE 在动物实验中展现出优异的降低低密度脂蛋白胆固醇水平的效果,但其尚未进入临床试验阶段,在人体中的疗效持久性、降血脂幅度以及安全性等方面有待进一步深入研究和验证。

针对网络上的 PCSK9-EE 可实现“终生降脂”这一说法,刘红表示,实现“终生降脂”有点言过其实,更为准确的说法是,PCSK9-EE 在更长时间通过降低低密度脂蛋白胆固醇水平,实现持续降血脂方面取得了突破。“此项新研究的动物实验结论是能否在人类患者身上复现,还需进一步开展临床试验验证。因此,目前 PCSK9-EE 的临床收益尚不明确。”她说。

“动物实验结果不能简单类推到人类。



视觉中国

目前无法确定 PCSK9-EE 能否实现终生降血脂。”施雪斐表示,即使 PCSK9-EE 可以大幅且持续地降低低密度脂蛋白胆固醇的浓度,但其真正的适用人群也尚不明确。她解释说,从理论上讲,PCSK9-EE 适合高胆固醇血症患者,尤其是那些对传统降血脂药物依从性差,难以坚持长期、规律服药的患者;也适用于希望通过较少给药次数达到降血脂目的的人群。不过,PCSK9-EE 在完成全面临床试验,充分明确其安全性和有效性之前,还无法精准确定具体的适用人群范围。

此外,PCSK9-EE 可能还存在一定风险。施雪斐说:“在食蟹猴实验中,研究人员观察到食蟹猴肝酶升高的现象。虽然这种情况在短期内恢复了正常,但长期使用是否对人类肝脏等器官存在潜在损害尚不清楚。尽管目前检测到的脱靶效应未引起显著基因表达变化,但不能完全排除在长期积累或特殊情况下产生不良影响的可能性。”

施雪斐表示,这项研究标志着降血脂治疗从“长期控制”迈向“一次性治愈”,但临床转化仍需时间,在此之前需完成Ⅲ期临床试验及审批流程。因此,在为这项技术欢呼的同时,人们也需要保持理性期待。



不少人认为豆制品的嘌呤高、尿酸高,不宜食用。其实,豆制品吃对了是对健康有所助益的。今天,医生就来帮肾病患者挑选最适合的豆类和豆制品。

大豆提供优质蛋白

“优质蛋白”指的是高生物价蛋白质,即高生物利用率的蛋白质。因其所含的氨基酸比例与人体相似,易于消化吸收,所以称为

优质蛋白,如肉类、蛋类、奶类等;植物蛋白质因含非必需氨基酸,不易消化吸收,因此生物利用率较低,且代谢后产生较多的含氮废物,如米、面、坚果类。

但是,大豆是个例外,它所含的是优质蛋白。大豆蛋白是高生物效价的完全蛋白,其也是大豆的主要成分,约占 35%~50%。大豆蛋白质的氨基酸有 18 种之多,除蛋氨酸稍低外,其余所含人体必需氨基酸的组成和比例与动物蛋白质相似,而且富含谷类蛋白质缺乏的赖氨酸,是与谷类蛋白质互补的天然理想食品。

大豆蛋白包含许多特殊的成分,如异黄酮、皂苷、植酸、纤维及胰岛素抑制剂等,各种不同的成分发挥不同的生理作用,其中大豆异黄酮有弱的类雌激素作用,也有降低胆固醇、提供抗癌基因、抗氧化等作用。

大豆皂苷可抑制血清中脂类的氧化,抑制过氧化脂质的形成,具有抗氧化、抗自

由基作用,并能降低血中胆固醇和甘油三酯含量。而植酸能帮助控制血糖水平。

这三种才是大豆

肾病患者,随着肾功能下降到一定程度,应控制蛋白质的质和量,原则上要求采取“优质低蛋白”的饮食策略。旨在摄入优质蛋白并控制总蛋白量,满足身体需求的同时减轻代谢负担。因此,肾病患者是可以科学地食用大豆和豆制品的。

特别需要提醒大家的是:要区分大豆和杂豆。

大豆是指黄豆、黑豆和青豆,这三种豆所含蛋白质才是优质蛋白质。而剩下的红豆、绿豆和赤小豆等都属于杂豆类,其主要成分为淀粉类,其蛋白质属于非优质蛋白,而且钾、磷、嘌呤含量高,所以要少吃或者避免食用杂豆类食品。

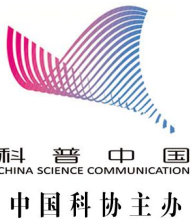
此外,豇豆、扁豆、豆芽菜等蔬菜以食用植物根茎类和膳食纤维为主,豆类成分较少,故不属于肾病禁忌食品,肾衰患者也可适量食用。

两种豆制品对肾友好

豆制品种类繁多,包括豆腐、豆腐丝、豆浆、油豆皮、豆筋等,其中有些豆制品如油豆皮、豆干等,在加工过程中添加了大量的盐和油,会导致高血压、水肿和高脂血症,不建议患者食用。

对于肾病患者来说比较理想的豆制品是豆腐和豆浆。对于病情稳定的肾病患者,根据体重以及其他动物蛋白质摄入量的情况,可酌情加用豆腐和豆浆。再次提醒大家,大豆主要指黄豆,大家在选购豆制品时也需注意是否由大豆加工而成。

王美华



中国科协主办

科普中国APP

调理失眠,中医这么做

人的一生大约有 1/3 的时间在睡眠中度过,长期失眠不仅会降低人体免疫调节能力,还会增加患心血管病、糖尿病、肿瘤等疾病的风险。辨证调理失眠,中医有哪些好方法?

心脾两虚型失眠,表现为不易入睡、多梦易醒,并且伴有心悸健忘、食欲不振、倦怠乏力等症,女性还会经期紊乱、经量减少。调理以健脾养心为主,平时可以多吃一些红枣莲子粥、党参炖鸡汤、桂圆煮蛋。可适量运动,但要避免剧烈运动耗伤气血。

肝气不疏型失眠,表现为心烦不安、失眠多梦、焦虑不安、心思重、彻夜不眠,同时可伴有头晕耳鸣、口干舌苦、便秘尿黄等症。调理以疏肝解郁为主,要学会调节情绪,训练自己转移注意力的能力。可适量增加户外运动,平时用莲子心、百合、玫瑰花泡水代茶饮。

肝肾阴虚型失眠,表现为急躁易怒、失眠多梦、腰膝酸软,伴有头晕耳鸣、记忆力减退、眼睛干涩、口干、五心烦热等症,女性较为常见。调理以滋补肝肾为主,应减少看电视电脑的时间,平时可用西洋参、枸杞冲泡代茶饮,或用黄芪适量配阿胶、鸡蛋黄煎制熬膏服用,7 天为一疗程。

宗彼安

“草莓熊”藏笑气“陷阱”长期吸入或致瘫痪

日前,一种宣称“吸一口,笑到停不下来”的“草莓熊”瓶子悄然出现。民警揭露了其真实面目——笑气。

山西省河津市公安局禁毒大队队长赵国勇介绍,笑气学名一氧化二氮,是一种无色、有甜味的气体。吸入笑气会让人产生轻松愉快的感觉,但并不会使人发笑,只会使面部肌肉痉挛而出现发笑表情,因此得名笑气。

赵国勇表示,笑气已被列入危险化学品名录,研究表明,长期大剂量使用笑气对人体的伤害不亚于毒品。

笑气常被不法分子作为毒品替代品分装贩卖,伪装成“草莓熊”瓶罐、“奶油气罐”等,打着“摆脱烦恼”“获取快乐”的口号诱导公众,尤其是青少年吸食。

“长期吸食会导致肢体麻木、认知能力、记忆力受损,甚至造成永久性神经损伤,严重则瘫痪,甚至窒息死亡。”赵国勇解释,笑气具有很强成瘾性,人在吸食几次后就会上瘾,控制力差的青少年吸食一次就会会上瘾。

因此,赵国勇提醒,对于不常见的物品,要做到不好奇、不尝试、不滥用。

王文洁

大脑学习新事物如何“各司其职”

在我们生活的每一天,学习新事物都是必不可少的一部分。无论是新的工作任务、最新流行歌曲的歌词,还是前往商场的新路线,我们的大脑都在不断地适应和吸收这些信息。但是,你有没有想过,这一切是如何在我们大脑中发生的呢?

想象一下,你的大脑就像一个庞大而复杂的宇宙网络,由数万亿个突触(即神经细胞之间的连接点)组成。每当你要学习新东西时,这个网络就会开始精心策划一场变革,某些连接会因新信息而变得更加强大,而其他的则逐渐减弱。这就是所谓的“突触可塑性”,它是大脑如何编码新知识的关键。

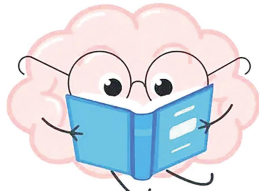
直到最近,科学家还认为大脑中的这种学习过程遵循着一套统一的规则。然而,美国加州大学圣迭戈分校的一组神经生物学家通过研究改变了这一看法。他们使用双光子成像的尖端技术,放大了小鼠的大脑活动,追踪了学习过程中单个突触和神经元的变化。发表在最新一期《科学》杂志上的这项新成果,揭示了一个惊人的事实——不同区域的突触实际上“各司其职”,遵循不同的规则进行调整。

这就像在一个庞大的蚁群中,每只蚂蚁虽然只知道自己的任务,但它们共同合作完成了一项看似不可能完成的任务。同样地,大脑中的每个神经元其实会根据其位置执行不同的计算,以帮助我们学习和记忆。这项研究不仅推翻了传统的观念,还为理解大脑如何解决所谓的“信用分配问题”提供了新视角。

这些发现对人工智能的发展 also 具有重要意义。以往的人工智能系统大多依赖于一套通用的学习规则,但这项研究表明,模仿大脑的方法可能需要更加多样化。对于健康领域而言,这些成果可能会开启治疗成瘾、创伤后应激障碍、阿尔茨海默病以及孤独症等疾病的新篇章。

深入研究大脑是如何学习的,不仅是对科学界的一个重大贡献,也为普通人提供了一个更深刻的理解自我和世界的方式。

张梦然



迎合健康焦虑的网络自诊是有毒流量

“8 种迹象表明你已陷入工作性抑郁”“中 10 种以上,你可能是 ADHD(注意缺陷多动障碍)”……一段时间,短视频平台涌现大量心理疾病“自诊”内容,涉及多种心理问题,这类视频以“自测”形式吸引用户参与,宣称能帮助用户判断心理状态。专家建议,心理疾病需专业医学诊断,切勿轻信网络“自诊”。

不是精神科医生却打着旗号进行伪科普,明明心理健康知识是“小白”却深谙流量密码,为追求流量不惜“人生如戏,全靠演技”,迎合公众健康焦虑的“网络自诊”说到底就是打着自测的旗号,干着牟利的事情。类似的“网络自诊”背离专业、科学的原则,不仅会给消费者造成一定的经济损失,

还会让他们承受身体和精力的双重痛苦与伤害。

医疗知识具有一定的专业门槛,普通人能够掌握的医疗知识很有限。一些冒牌的主播通过形象管理,在观众面前塑造了业务精湛、医德高尚的精英形象,以赢得观众的信任和认同。无中生有、移花接木的“网络自诊”充分利用了专业知识在不同群体之间的信息差,吸引了不明真相的围观者的注意力,从而进行流量变现。

心理疾病的诊治并非易事,需要相应的资质认定。从业人员不仅需要具备专业知识和技能,更离不开医者仁心和相应的职业伦理。“网络自诊”利用了部分消费者

对医生、心理专家等身份的尊重、信任和对医院的认同,一些网友对网络世界的不确定性缺乏清醒的认识,打着促进心理健康的旗号,却不辅以专业的训练指导和个性化的咨询,宣称能够治疗心理疾病,却不能带来症状的改善。这样的“自测”“自诊”视频可能暗含过度诊断、诱导消费的风险,不仅不利于改善个体焦虑,反而有可能诱发或者加重焦虑情绪。

在健康和养生得到越来越多人重视的当下,不少人通过短视频、直播来了解各种资讯。仅通过片段化信息就引导观众“对号入座”,这样的“网络自诊”故弄玄虚、弄虚作假、坑蒙拐骗,为了追逐利益不顾他人心理健康,应尽快予以遏制。

杨朝清